

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

POVEZANOST UPALE I DEPRESIJE

**THE CONNECTION BETWEEN INFLAMMATION AND
DEPRESSION**

SEMINARSKI RAD

Klara Filek

Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2015.

SADRŽAJ

1. Uvod	1
2. Depresija – skup simptoma, etiologija i patofiziologija	1
2.1. Strukturalne i fiziološke promjene u depresiji	2
2.2. Pretpostavljene patofiziologije depresije	3
2.3. Pregled današnjih hipoteza patogeneze depresije	3
3. Upalne reakcije	6
3.1. Fiziološke i biokemijske značajke upale	6
4. Upala i depresija	8
4.1. Neurotoksični kataboliti	9
4.2. Oksidacijski i dušični stres	10
4.3. Biološki stres	11
4.4. Periferni upalni procesi i crijevna mikrobiota	12
5. Upala i ostale psihičke bolesti	15
6. Klasična i buduća terapija	16
7. Zaključak.....	17
8. Literatura	18
9. Sažetak	20
10. Summary.....	20

1. Uvod

Klinička depresija (dalje u tekstu samo depresija) je danas najčešći psihijatrijski poremećaj i vodeći uzrok invalidnosti te se pretpostavlja da je trenutno u svijetu oko 300 milijuna oboljelih (Mathers *i sur*, 2008; Patel, 2013). Priroda depresivnog poremećaja još uvijek nije primjereno objašnjena čak ni s trenutačno dominantnim teorijama serotonergične disfunkcije i pretjeranog lučenja kortizola. Osim što izaziva veliku psihološku bol, utjecaj depresije prodire u osnovne biološke procese čija poremećenost može dovesti do preuranjene osteoporoze i bolesti koronarnih arterija (Gold *i sur*, 2015). Imunoterapija interferonom α (IFN- α) se koristi kod pacijenata oboljelih od hepatitisa C i primjećeno je da tokom terapije pacijenti počinju pokazivati izrazito jake simptome depresije što je ukazalo na poveznicu upalnih procesa i depresije kod ljudi (Maes *i sur*, 2011b).

U nastojanju da se otkrije uzrok i uspješna terapija za depresiju svakodnevno se razvijaju različite hipoteze njene još neobjašnjene patofiziologije; hipoteza neurotrofnih čimbenika, hipoteza hiperaktivnosti HPA osovine, hipoteza abnormalnih receptora glutamata, hipoteza poremećenog cirkadijalnog ritma i upalna ili citokinska hipoteza depresije. Iako zasebni mehanizmi u svakoj hipotezi jesu valjani i otvaraju mnoga pitanja za buduća istraživanja, često se može pronaći da u pozadini tih mehanizama leže upravo upalni procesi organizma. U upalnim procesima, kako u mozgu tako i na periferiji organizma, dolazi do nastanka neurotoksičnih katabolita, oksidacijskog i dušičnog stresa koji dovodi do oštećenja finih staničnih mehanizama, stres može potaknuti upalu kao i biti njezin rezultat, dok mikroskopski stanovnici naših crijeva (mikrobiota) uslijed raznovrsnih signala iz ostatka tijela mogu reagirati i utjecati kako na upalne procese tako i na ponašanje uključujući raspoloženje.

Povezanost upale i depresije i nije tako nova ideja iako tek danas dolazi do izražaja što zbog potreba rastućeg broja pacijenata, što zbog razbijanja društvene stigmatizacije psihičkih bolesti, a što zbog napretka tehnologije koja omogućava učinkovitija istraživanja i pristup problemu.

2. Depresija – skup simptoma, etiologija i patofiziologija

Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10 (MKB-10; engl. ICB-10) i Dijagnostički i statistički priručnik za duševne bolesti - četvrto

izdanje (DSM-IV) opisuju kliničku depresiju kao dugotrajno loše raspoloženje, anhedoniju, umor ili nisku razinu energije te barem jedan od ovih osnovnih simptoma (ili kombinacija) moraju biti prisutni većinu dana u barem dva tjedna. Biološki simptomi su poremećeni obrasci spavanja obično s ranojutarnjim buđenjem, gubitak apetita, diurnalne promjene raspoloženja i smanjeni libido. Kognitivni simptomi uključuju beznade, bespomoćnost, bezvrijednost, slabu koncentraciju, nisko samopouzdanje, krivnju i suicidalne misli. Depresija se sastoji od sedam ili više ovih simptoma jednom kad oni počnu značajno utjecati na svakodnevni život osobe. Smatra se da etiologija kliničke depresije uključuje stresne životne događaje, osobnost, spol, akutne i kronične bolesti, obiteljsku povijest, usamljenost i zlouporabu droga. Važno je prepoznati da DSM-IV ovisno o skupu, jačini i trajanju simptoma kliničku depresiju dijeli na nekoliko podtipova: melankolična depresija, atipična depresija, katatonička depresija, postporođajna depresija i sezonska depresija (sezonski afektivni poremećaj). Uz to oboljele od depresije možemo naći u svakoj dobnoj skupini što čini ovu bolest izrazito heterogenom u njenoj etiologiji i simptomatici.

2.1. Strukturalne i fiziološke promjene u depresiji

Zna se da je u depresiji smanjena neurogeneza i sinaptička plastičnost, a povećana neurodegeneracija. Odnos tih procesa dovodi do smanjenja volumena određenih moždanih struktura (kao što su hipokampus i amigdala) koje su odgovorne za kognitivnu disfunkciju i završni su dio kaskade fizioloških promjena većine poremećaja raspoloženja (Maes *i sur*, 2009).

Strukturalne promjene u mozgu; neurogeneza odnosno neurodegeneracija i sinaptička plastičnost, rezultat su djelovanja raznih neurotransmitera, hormona i trofičkih čimbenika. Kao primjeri u patološkim procesima redovito se ističu: nedostatak slobodnih monoamina u sinapsama, glukokortikoidi koji u pretjeranom lučenju smanjuju razinu moždanog neurotrofnog čimbenika (engl. *brain derived neurotrophic factor*; BDNF) dovodeći do apoptoze ili neurodegeneracije, upalni citokini koji pokretanjem kaskade staničnih događaja međuostalim povećavaju razinu glutamata u mozgu s posljedičnim ekscitotoksičnim učincima (Maes *i sur*, 2009; Gold, 2014; Cai *i sur*, 2015; Gold *i sur*, 2015;). Gore su navedeni samo neki primjeri u mreži mnogih neurofizioloških procesa povezanih s patofiziologijom depresije.

2.2. *Pretpostavljene patofiziologije depresije*

Patofiziologija depresije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena i tretmani koji ciljaju na uzroke depresije još uvijek nisu dostupni (Maes *i sur*, 2009). Uzevši u obzir heterogenost pojavnosti depresije (raznolikost simptoma, njihovog intenziteta i vremenskog trajanja, različit odgovor pacijenata na terapiju) postaje jasno da ne postoji jedinstven mehanizam njenog nastanka (Young *i sur*, 2014; Cai *i sur*, 2015). Glavni uzroci depresije temelje se na poremećenoj ravnoteži neurotransmitera u mozgu, osovini hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (engl. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*; HPA os), genima i strukturalnim promjenama unutar mozga (Patel, 2013). Desetljećima je uvriježena hipoteza nedostatka monoamina, posebice manjak slobodnog serotonina (5-hidroksitriptamin; 5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) u mozgu i povećano lučenje kortizola. Monoaminska hipoteza je poticala istraživanja usmjerena razvoju novih lijekova fokusiranih na selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina (SSRI) i ostalih monoamina od važnosti. Današnja saznanja ukazuju da promjene u ravnoteži monoamina i kortizola u mozgu nisu uzrok već posljedica stresa koji je prisutan kroz depresivni poremećaj. U prilog nedostatnosti monoaminske hipoteze govore podaci da manje od 60% oboljelih od depresije dosegnu remisiju (Maes *i sur*, 2009), velik je postotak pacijenata koji su rezistentni na terapiju dostupnim antidepresivima uz to da treba otprilike dva tjedna da antidepresivi uopće počnu djelovati iako se razina slobodnih monoamina rapidno poveća (Cai *i sur*, 2015) te da je doprinos ponekih antidepresiva ozdravljenju u usporedbi s placeboom upitan budući da je objavljivanje kliničkih istraživanja farmaceutskih tvrtki visoko selektivno u prilog onim istraživanjima s pozitivnim rezultatima (Ninan *i sur*, 2008). Očigledna je potreba za novim pristupom problemu depresije.

2.3. *Pregled današnjih hipoteza patogeneze depresije*

Povećanjem broja kliničkih istraživanja i sukladno većoj količini podataka dolazi i do novih hipoteza i pristupa patofiziologiji i liječenju depresije. Iako razdvojene imenima one se međusobno nadopunjuju i polako dovode do svijesti o isprepletenosti i neodvojivosti fizioloških procesa u organizmu što prikazuje Slika 1.

Prema Cai *i sur*. (2015) hipoteza neurotrofnih čimbenika naglašava disfunkciju BDNF kao završni dio svih procesa različitih hipoteza depresije. Neurotrofni čimbenici (NTF), u koje spada BDNF, su mali proteini s ulogom u

preživljavanja neurona u embrionalnom razvoju i promoviranju diferencijacije, olakšavanju aksonskog rasta, usmjeravanju rasta živaca, održavanju preživljavanja zrelih neurona i ubrzavanju neurogeneze. Klinička i životinjska istraživanja pokazuju smanjenu razinu BDNF mRNA u hipokampusu depresivnih animalnih modela i smanjene razine BDNF u serumu depresivnih pacijenata, uz to *in vivo* i *in vitro* pokusi na animalnom modelu pokazuju povišene razine BDNF u limbičkom sustavu i plazmi nakon dugotrajnih tretmana antidepresivima. Neka istraživanja pokazuju da injiciranje BDNF-a u životinjski mozak ima antidepresivne učinke. Na sintezu, oslobađanje i funkciju BDNF utječu mnogi čimbenici kao upalni citokini, receptori glutamata, hiperaktivnost HPA osovine.

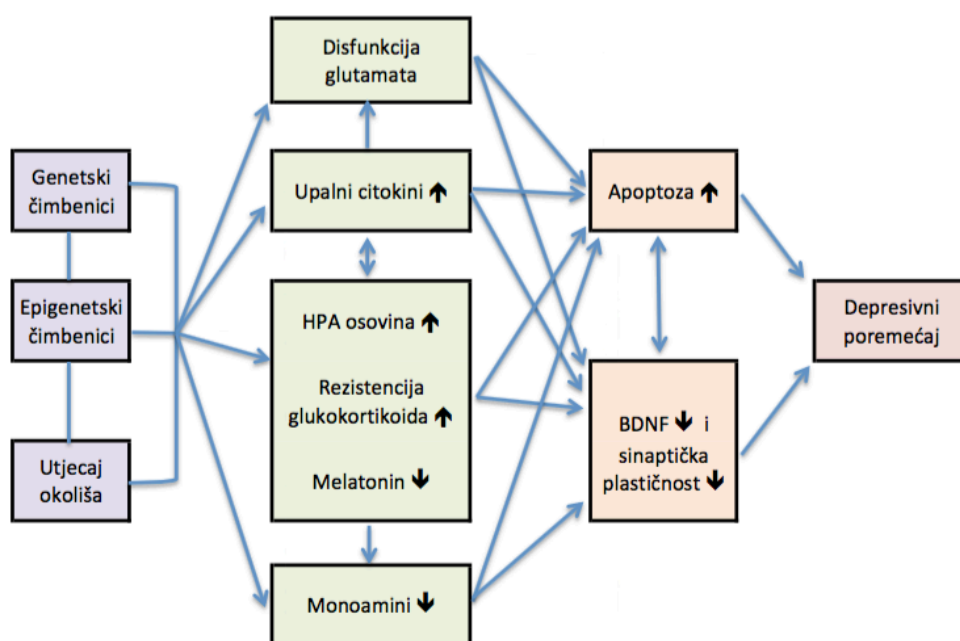
Hipoteza hiperreaktivnosti HPA osovine se temelji na pretpostavci da je pojačanje njene aktivnosti ključno u mehanizmima depresije kad je tijelo izloženo stresu (Gold, 2014). Naime, HPA os je zaslužna za lučenje kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH), glukokortikoida (uglavnom kortizol) od kojih su svi nađeni u većim koncentracijama u cerebrospinalnoj tekućini depresivnih pacijenata (Cai *i sur*, 2015). Poznati su i negativni učinci dugotrajnog lučenja glukokortikoida na organizam od kojih je jedan primjer pojačani izražaj 5-HT prijenosnika u hipokampusu, frontalnom korteksu, amigdali i drugdje rezultirajući smanjenom koncentracijom slobodnog serotonina u sinapsama pogoršavajući simptome depresije (Cai *i sur*, 2015).

Glutamat je najbrojniji neurotransmitter i osnova za hipotezu abnormalnih receptora glutamata. Prisutan je u više od 50% sinapsi s visokopobudnim učinkom, a njegov suvišak je ekscitotoksičan (Gold, 2014). Ekscitotoksičnost (pretjerana stimulacija ionotropnih receptora glutamata) dovodi do opterećenja neurona Ca^{2+} , oštećenja oksidativnim stresom, apoptoze ili degeneracije neurona preko smanjenja ekspresije BDNF (Cai *i sur*, 2015). Do povećanih razina glutamata u sinaptičkom prostoru mogu dovesti upalni citokini i glukokortikoidi (uzrokovani stresom) preko redukcije aktivnosti centralnih astrocita koji na membranama nose prijenosnike za uklanjanje viška pobudnih (ekscitatornih) aminokiselina (engl. *excitatory amino acid transporters*; EAAT) odnosno glutamata (Patel, 2013; Cai *i sur*, 2015).

Iz već poznatih problema s obrascima spavanja u depresiji izronila je i hipoteza poremećenog cirkadijalnog ritma. Poznato je da 80% pacijenata imaju neki oblik poremećaja spavanja i diurnalne promjene raspoloženja; intenzivnije ujutro

nego navečer osim kod atipične depresije gdje je obratno (Cai *i sur*, 2015; Gold *i sur*, 2015). Aktivnosti HPA osovine kroz CRH i kortizol te epifize kroz melatonin su najvažnije za održavanje normalnog biološkog ritma i spavanja (Cai *i sur*, 2015) te su usko povezani s patofiziologijom depresije. Temeljem navedenog razvio se novi pristup liječenja depresije fokusiran na vraćanje normalnog biološkog ritma organizma pomoću oralnih pripravaka melatonina, svjetlosnom terapijom i deprivacijom sna (Cai *i sur*, 2015).

Upalna ili citokinska hipoteza depresije, kao temelj ovog seminara, objedinjuje procese gore navedenih hipoteza. Imunosni sustav reagira na stres izazvan bolestima, ozljedama, infekcijama ili psihosocijalnim čimbenicima tako da luči odgovarajuće citokine koji reguliraju tjelesne funkcije (Cai *i sur*, 2015). Povećane razine upalnih citokina su važan uzrok rezistencije na glukokortikoide (čime onemogućavaju negativnu povratnu spregu i uzrokuju njegovo daljnje lučenje od strane HPA osovine), ekscitotoksičnosti glutamata, reducirani izražaj BDNF-a (Cai *i sur*, 2015), promjene ekspresije neurotransmitera, neuroendokrine funkcije i drugo (Patel, 2013). Detaljniji uvid u povezanost upale i depresije slijedi u daljnjim poglavljima.



Slika 1. Schematski prikaz patofiziologije depresije. Patogeneza depresije je kompleksna i različite hipoteze su predložene kako bi objasnile njezin nastanak. Mehanizmi i čimbenici koji utječu na patogenezu depresije međusobno su isprepleteni. Prilagođeno iz Cai *i sur*. 2015.

3. Upalne reakcije

Upalne reakcije su dio nespecifične (urođene) imunosti. Nespecifična imunost je obrambeni mehanizam organizma protiv stranih tvari (npr. patogeni, toksini) neselektivna je i ne pamti. Kao prva linija obrane sastoji se od anatomskih zapreka koje uključuju fizičke barijere (koža, sluznice) i kemijske barijere (kiseli pH kože, antimikrobni proteini i peptidi), te od staničnog odgovora (fagociti, NK stanice) koji ako ne uspiju sami suzbiti infekciju ili ozljedu tkiva dovode do kompleksne kaskade događaja znane kao upalna reakcija. Urođena imunost nije oštro odijeljena od stečene (specifične) imunosti već se one nadopunjavaju i komuniciraju upravo kroz specifične signalne molekule upalne reakcije (Owe *i sur*, 2013).

3.1. Fiziološke i biokemijske značajke upale

Crvenilo, otečenost, bol i svrbež su nama najpoznatije značajke upalne reakcije koje možemo pripisati aktivaciji lokalnih obrambenih stanica makrofaga, mastocita i dendritičnih stanica koje luče citokine, kemokine (kemotaktički citokini) i druge topive medijatore upale. Upala je uglavnom lokalizirana na mjesto ulaska štetnih tvari te potiče uklanjanje problematičnih tvari pomoću leukocita prizvanih citokinima i kemokinima, aktivaciju sustavnog odgovora akutne faze i induciranje specifičnog imunosnog odgovora (T-stanice i B-stanice). Ovisno o tipu patogena dendritične i ostale stanice nespecifičnog imunosnog odgovora luče citokine kojima aktiviraju dosad neaktivirane T-stanice i time određuju njihov funkcionalni fenotip; hoće li postati citotoksične ili pomoćničke T-stanice. Aktivirane stanice specifičnog imunosnog odgovora nadalje luče vlastiti set citokina, upalne ili protuupalne ovisno o uspješnosti uklanjanja patogena. Akutna upala je kratkotrajna i završava zacjeljivanjem dok u nemogućnosti organizma da privede upalnu reakciju kraju dolazi do kronične upale s izrazito negativnim posljedicama za organizam (npr. artritis, sindrom iritabilnog crijeva, dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti) (Owe *i sur*, 2013).

Najpoznatiji upalni citokini su IL-1, IL-6 i TNF- α čije su značajke predstavljene u Tablici 1. Oni imaju veliku važnost u kroničnoj upali uz IL-18 koji spada u kemokine. Do kronične upale dovode nerazriješene infekcije, neravnoteža crijevnih mikrobiota, oštećenja tkiva, pretilost i srčane bolesti, a ona sama također

može dovesti do oštećenja tkiva, angiogeze, stanične smrti i proliferacije konačno rezultirajući tumorima, dijabetesom, Alzheimerovom bolešću, reumatoidnim artritisom, multiplom sklerozom i ostalim bolestima od kojih su neke izravni čimbenici rizika za depresivni i bipolarni poremećaj (Najjar *i sur*, 2013; Owe *i sur*, 2013).

Tablica 1. Značajke IL-1, IL-6 i TNF- α . Preuzeto i prilagođeno prema Owe *i sur*. (2013).

Citokin	Kratice, molekularna masa, sinonimi	Izvori	Aktivnost
Interleukin 1	(IL-1). IL-1 α 17.5 kDa, IL-1 β 17.3 kDa. Limfocit-aktivirajući čimbenik (LAF); čimbenik mononuklearnih stanica (MCF); endogeni pirogen (EP).	Mnoge stanice uključujući monocite, makrofage, dendritične stanice, NK stanice, i ne-imunosne stanice kao što su epitelne, endotelne stanice, fibrociti, adipociti, astrociti i neke stanice glatkih mišića.	Pokazuje širok raspon bioloških aktivnosti na mnoge tipove stanice uključujući T- i B-stanice, monocite, eozinofile i dendritične stanice, kao i fibroblaste, stanice jetre, endotelne stanice krvnih žila i nekih stanica živčanog sustava. <i>In vivo</i> učinci uključuju indukciju upale i sustavne učinke: vrućica, reakcija akutne faze i stimulacija proizvodnje neutrofila.
Interleukin 6	(IL-6). 26 kDa. B-stanica stimulirajući čimbenik 2 (BSF-2); hibridom/plazmacitom čimbenik rasta (HPGF); hepatocit-stimulirajući čimbenik (HSF).	Neke T-stanice i B-stanice, nekoliko stanica ne-limfoidne loze kao što su makrofagi, koštana srž, stromalne stanice, fibroblasti, endotelne i mišićne stanice, adipociti i astrociti.	Regulira funkcije T- i B-stanica; <i>in vivo</i> učinci na hematopoiezu. Inducira upalu i reakciju akutne faze.
Tumor nekrotizirajući čimbenik α	(TNF- α). 52 kDa. Kakektin, Član TNF superfamilije liganda 2 (TNFSF2)	Monociti, makrofagi, i druge uključujući aktivirane T-stanice, NK stanice, neutrofile i fibroblaste.	Snažan medijator upalnih i imunskih funkcija. Regulira rast i diferencijaciju mnogih tipova stanica. Citotoksičan za mnoge transformirane i normalne stnice. Promovira angiogenezu, resorpciju koštanog tkiva, trombotične procese. Supresira metabolizam lipida.

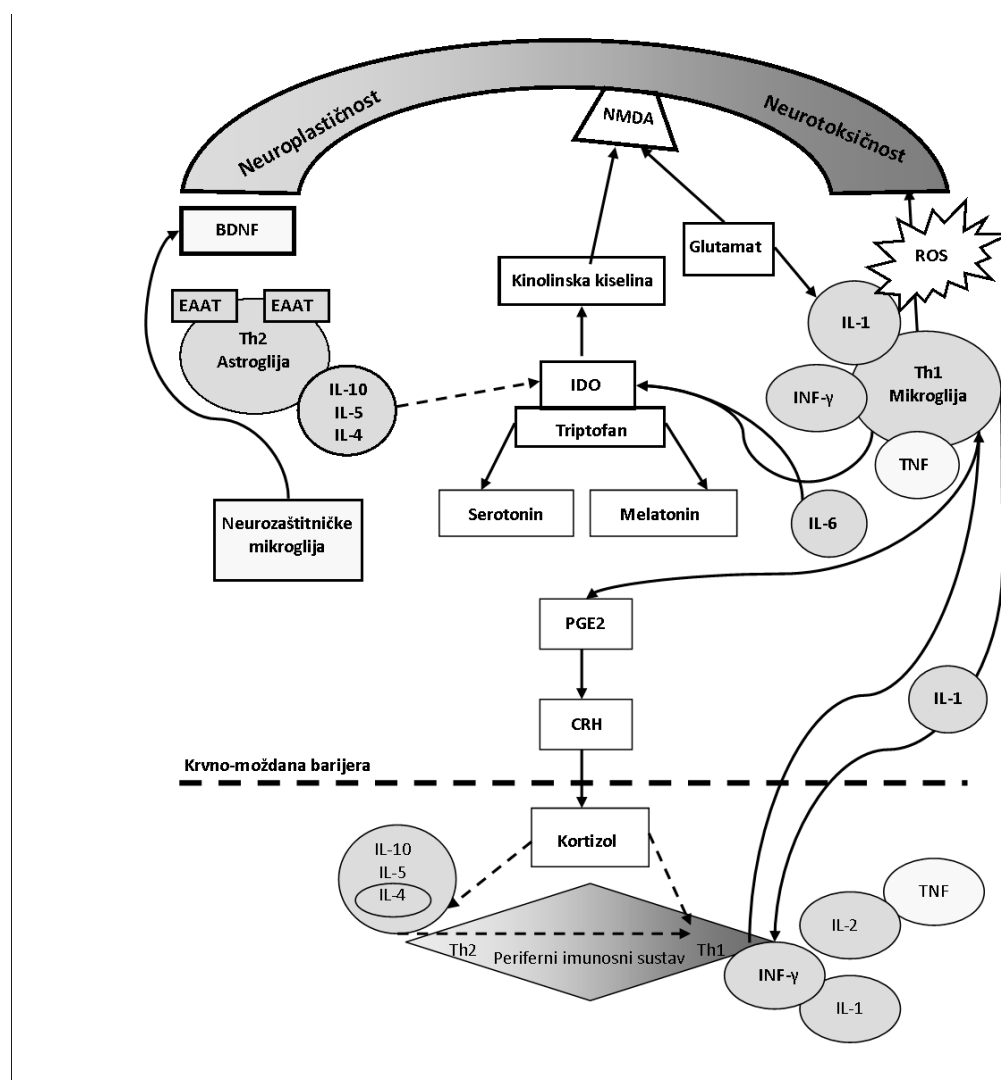
4. Upala i depresija

Sve je više istraživanja koje prikazuju povezanost upale i depresije. Uglavnom se ta povezanost očituje u povišenim razinama upalnih citokina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) pacijenata, perifernoj krvi, gušterači i mozgu. Kod pacijenata s depresijom pronađene su više razine serumskih IL-1, IL-6, TNF- α , C-reaktivni protein (CRP) i monocit kemoatraktivni protein-1 (MCP-1), dok su rezultati mješoviti za serumski IL-8 i cerebrospinalne IL-6 i MCP-1 (Young *i sur*, 2014). Neka istraživanja su pokazala da su razine serumskih citokina povišene tijekom akutnih depresivnih faza, a normaliziraju se nakon uspješne terapije antidepresivima ili elektrokonvulzivne terapije (Najjar *i sur*, 2013). Unatoč takvim nalazima neki autori smatraju da serumski citokini ne mogu zamijeniti nalaze iz CNS-a jer periferne razine citokina mogu biti pod utjecajem mnogih čimbenika poput dobi, indeksa tjelesne mase (BMI), psihotropnih lijekova, pušenja, utjecaja aktivnosti i stanja bolesti koja utječe na lučenje citokina (Najjar *i sur*, 2013).

Smatra se da citokini općenito ne mogu proći krvno-moždanu barijeru (engl. *blood-brain barrier*; BBB) zbog relativno velike molekulske mase i hidrofilnih svojstava, ali se spekulira da je njihov prolaz moguć kroz permabilnija mjesta, poput cirkumventrikularnih organa, aktivnim prijenosom i kroz oštećenu BBB (Young *i sur*, 2014). Oštećenje BBB može se dogoditi uslijed oštećenja prouzročenih oksidacijskim stresom nad endotelnim stanicama i predlaže se kao jedan od mehanizama u patofiziologiji neurodegenerativnih bolesti (Najjar *i sur*, 2013). Novije otkriće mreže limfnih žila između moždanih membrana postavlja mnoga pitanja i otvara put istraživanjima koja bi propitkivala temeljne funkcije u mozgu pa uz to i patološke procese povezane s psihičkim bolestima (Aspelund *i sur*, 2015).

Upalni procesi su redovito praćeni aktivacijom puteva oksidacijskog i dušičnog stresa. Upala i mitohondrijski metabolički procesi praćeni su proizvodnjom slobodnih radikala koji su visoko reaktivne molekule. Reaktivne vrste kisika (ROS) i reaktivne vrste dušika (RNS) se sastoje od radikala i ostalih reaktivnih čimbenika (superoksidi, dušikov oksid (NO), peroksinitrit, vodikov peroksid) koji su u normalnim fiziološkim uvjetima uravnoteženi obrambenim mehanizmima organizma, a imaju i ulogu u signalnim putevima. Suvišak ROS i RNS uz pad prirodne obrane organizma dovodi oštećenja DNA, masnih kiselina i proteina (Maes *i sur*, 2011a).

Neki autori predstavljaju depresiju kao disregulaciju normalnog sustava prilagodbe, sustava stresa. Odgovor na vanjsku opasnost, stresni odgovor, i depresija dijele mnoge čimbenike. Depresija kao i stresni odgovor uključuje prelazak s kompleksnog razmišljanja na refleksno, poremećaj fundamentalnih bioloških procesa koji reguliraju san, apetit, rast, reprodukciju i autonomnu funkciju. Upala i ostale metaboličke promjene se odvijaju kako u depresiji tako i u akutnom odgovoru na stres. Smatra se da stres nekad uzrokuje depresiju i utječe na njen intenzitet, trajanje i simptome (Gold *i sur*, 2015). Slika 2 pokazuje sve važnije puteve razmatrane u nastavku teksta.



Slika 2. Prikaz najbitnijih upalnih mehanizama u depresiji. Preuzeto i prilagođeno iz Patel i sur. (2013)

4.1. Neurotoksični kataboliti

Upalne citokine (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) luče primarno stanice mikroglije, Th1 limfociti i M1 makrofagi, dok protuupalne citokine (IL-4, IL-5, IL-

10) luče astrociti, Th2 limfociti i M2 makrofagi. Protuupalni citokini mogu ograničiti štetnu upalu na način da promoviraju neurozaštitnički fenotip mikroglija (Najjar *i sur*, 2013). Omjer upalnih i protuupalnih citokina u mozgu ovisi o količini aktiviranih mikroglija u odnosu na aktivirane astrocite te neravnoteža citokina, uz to što dovodi do upale, utječe na metabolizam triptofana (prekursor serotonina) (Maes *i sur*, 2011a; Najjar *i sur*, 2013).

Indoleamin 2,3-dioksigenaza (IDO), enzim koji katabolizira triptofan u neurotoksične katabolite kao što je kinurenin, je induciran upalom odnosno upalim citokinima poput IFN- γ (Maes *i sur*, 2009) i proizveden u mikroglija stanicama i astrocitima (Najjar *i sur*, 2013). Smatra se da ima ulogu u depresiji smanjujući razine triptofana u plazmi i slobodnog 5-HT u mozgu, uz povećanje katabolita triptofana od kojih neki (kinurenin i kinolinska kiselina) imaju depresogene i anksiogene učinke (Maes *i sur*, 2011a). Daljnji katabolizam kinurenina od strane mikroglija vodi do neurotoksične kinolinske kiseline koja uzorkuje akutno oticanje i razaranje postsinaptičkih elemenata, propadanje neurona u hipokampusu, ponaša se kao agonist receptora glutamata i ima jako pro-upalno djelovanje koje pojačava već postojeću upalu kroz mehanizme pozitivne povratne sprege (Maes *i sur*, 2009). Redukcija slobodnog triptofana u plazmi aktivacijom IDO služi zaustavljanju rasta bakterija i unutarstaničnih parazita poput toksoplazme i klamidije (Däubener *i sur*, 2001).

4.2. Oksidacijski i dušični stres

Mozak je jedan od organa koji su izrazito ranjivi kada su izloženi oksidacijskom i dušičnom stresu, a razlog tome je što mozak ima višu metaboličku aktivnost i niže razine antioksidansa (Maes *i sur*, 2011a). Njegovu ranjivost povećavaju i veći udio peroksidirajućih polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids*; PUFA), relativno visok udio minerala u tragovima (željezo, bakar) koji potiču peroksidaciju lipida i nastanak kisikovih radikala (Najjar *i sur*, 2013). Periferni biljezi oksidacijskog stresa su povećani produkti peroksidacije lipida, povećani NO metaboliti te , smanjena razina antioksidansa kao što je glutathion (Najjar *i sur*, 2013).

Aktivacija mikroglija može povećati oksidacijski stres kroz produkciju upalnih citokina i NO promovirajući formiranje reaktivnih kisikovih radikala (ROS) koji ubrzavaju peroksidaciju lipida nanoseći oštećenja membranskim fosfolipidima

(promijenjena viskoznost i struktura staničnih membrana) i receptorima monoamina, smanjujući endogene antioksidanse (Najjar *i sur*, 2013). Povećani ROS može pojačati upalnu aktivnost mikroglija kroz stimuliranje nuklearnog čimbenika- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) koji zauzvrat opet potiče oksidacijski stres stvarajući potencijal za patološku pozitivnu povratnu spregu u nekim psihičkim bolestima (Najjar *i sur*, 2013).

In vitro istraživanja na animalnim modelima pokazuju kako upalni citokini, poput TNF- α , smanjuju gustoću mitohondrija i oslabljuju mitohondrijski oksidacijski metabolizam dovodeći do povećane produkcije ROS; postmortem istraživanja psihičkih poremećaja, uključujući i depresiju, pokazuju abnormalnosti u mitohondrijskoj DNK što je sukladno visokoj prevalenciji psihičkih poremećaja u primarnim mitohondrijskim bolestima (Najjar *i sur*, 2013). Oštećenje genomske i mitohondrijske DNK u neuronima dovodi do propadanja i oštećenja neurona ključnih za mnoge psihičke bolesti (Maes *i sur*, 2011a).

ROS i RNS u svojem štetnom djelovanju na molekule mogu promijeniti iste stvarajući time nove epitope koji su visoko imunogeni; oksidacija masnih kiselina autoepitopa, koji inače prolaze nezapaženi od strane imunskog sustava, može potaknuti jaku autoimunosnu reakciju rezultirajući upalom (Maes *i sur*, 2011a).

4.3. Biološki stres

Akutni odgovor na opasnost, odnosno stres, uključuje standardne obrasce promijenjene fiziologije kao što je ubrzan rad srca i povišen krvni tlak, preusmjerenje toka krvi iz mozga prema dijelu tijela koje je pod stresom te razgradnja tkiva za mobilizaciju tjelesnog “goriva”, uz inhibiciju sustava koji bi smanjili šansu za preživljavanje (hranjenje, san, rast i reprodukcija) (Gold *i sur*, 2015). Monoamini, citokini, glutamat, GABA i drugi centralni medijatori imaju ključne uloge u normalnom odgovoru na stres (Gold, 2014).

U odgovoru na stres amigdala i hipotalamus luče CRH (aktivacija anksioznog ponašanja), gdje hipotalamički sustav CRH dalje regulira HPA osovinu i lučenje kortizola, ACTH i noradrenalina (Gold *i sur*, 2015). Periferno lučenje CRH kroz simpatičke živčane završetke aktivira komponente nespecifičnog imunskog odgovora kroz degranulaciju mastocita (Gold *i sur*, 2015).

Smatra se da do aktivacije imunskog sustava u stresu dolazi zbog pripreme organizma na potencijalne ozljede kako bi reagirao najbrže moguće i omogućio preživljavanje. Periferno oslobađanje citokina tijekom odgovora na stres je od izrazite

važnosti zato što u niskim koncentracijama citokini aktiviraju CRH sustav i HPA os, simpatički sustav, promoviraju rezistenciju na inzulin i aktiviraju mnoge komponente sustava za zgrušavanje krvi (Gold, 2014). Aktivacija hipotalamičkog CRH dovodi do lučenja noradrenalina u sustavnu cirkulaciju koji stimulira produkciju IL-6 dovodeći do odgovora akutne faze. Neizravno CRH dovodi do hiprekortizolemije, a mnogi proupalni geni odgovaraju na kortizol unatoč njegovim mnogim protuupalnim djelovanjima. Važnije je što glukokortikoidi potiču akumulaciju visceralog masnog tkiva za koje danas znamo da ima visoku endokrinu aktivnost i promovira upalu kroz aktivnost invadirajućih makrofaga koji otpuštaju upalne citokine u perifernu cirkulaciju (Gold, 2014).

Akutni stres aktivira upalu u miševima s tim da je upalni odgovor brži nakon ponavljanoog stresa odnosno svakodnevni stres ubrzava proizvodnju citokina (IL-1 β , TNF- α i IL-6) (Cheng *i sur*, 2015). Štakori izloženi kroničnom blagom stresu (engl. *chronic mild stress*; CMS) predstavljaju model za depresiju i otkriven je uzlazni trend produkcije upalnih citokina i silazni trend produkcije protuupalnih u hipokampusu, korteksu i hipotalamusu što se preklapa sa serumskim nalazima depresivnih pacijenata (You *i sur*, 2011).

Gold (2014) navodi i pojam paraupale (engl. *parainflammation*) koja se pojavljuje kao odgovor na stres kao što je prejedanje i starenje koji nisu bili prisutni kroz ranu povijest ljudske evolucije i na koje nismo adekvatno pripremljeni. Uključeni stresori su i manjak tjelovježbe, moderno osvjetljenje, noviji prehrambeni proizvodi i lijekovi, a razmatra i proširenje na akutne socijalne stresove kojima rani ljudi nisu bili izloženi. Navodi da je razlika između klasične upale i paraupale u tome što paraupala proizlazi iz remećenja homeostaze, a ne oštećenja tkiva i infekcija patogenima. Mehanizmi paraupale izazvane stresom se mogu povezati s depresijom (Gold, 2014).

4.4. Periferni upalni procesi i crijevna mikrobiota

Sustavna primjenom bakterijskih lipopolisaharida (LPS) se u miševima potiče jaka imunosna reakcija. Akutni sustavni unos LPS u miševima izaziva aktivaciju perifernog imunosnog sustava i brzu aktivaciju astrocita u centralnom živčanom sustavu vodeći do upale i posljedično depresivnog ponašanja (Biesmans *i sur*, 2013). Smatra se da akutna primjena LPS nije dostatna za usporedbu s kroničnom, stalnom upalom kod ljudi koja prati bolesti za koje zna da vode do depresije, a ipak neki

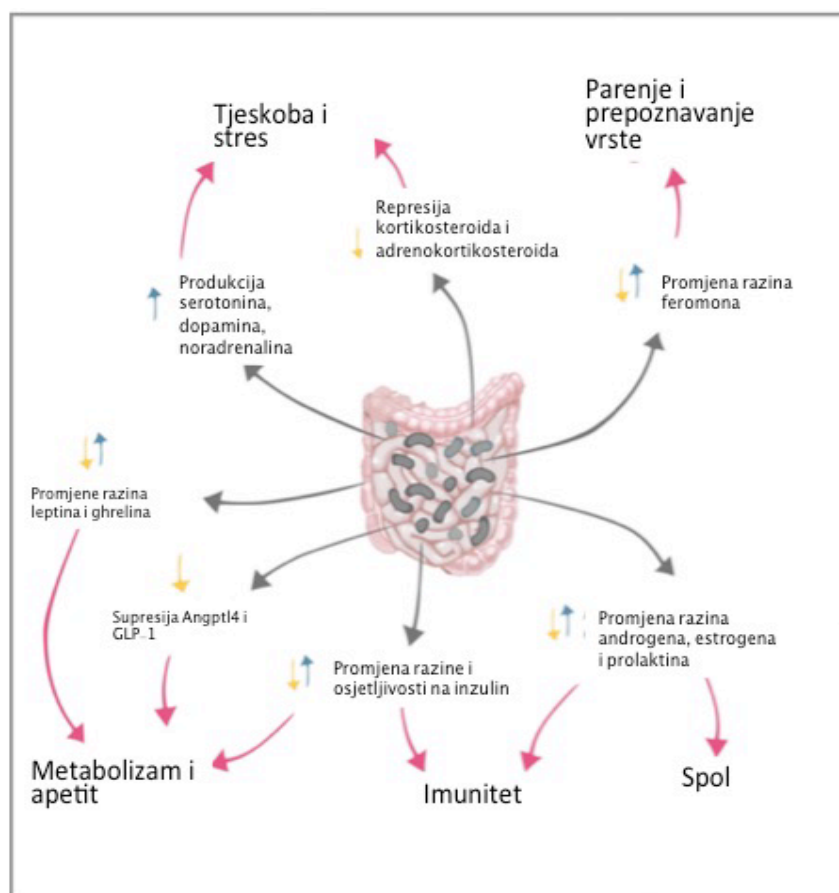
pokusi stalne primjene LPS u mjesečnim razmacima dovode miševe do kroničnog stanja anhedonije upućujući na mogući novi mišji model depresije (Biesmans *i sur*, 2013).

Translokacija LPS iz crijevnih mikrobiota u sustavnu cirkulaciju još je jedan od mogućih uzročnika stalne upale koja na kraju dovodi do depresije. Uslijed oštećene stijenke crijeva u primjerice upalnoj bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*; IBD) remeti se prirodni bakterijski biofilm i apsorpcijske sposobnosti crijevnog epitela propuštajući time LPS koji su visoko proupalni. Razvojem tehnologije i rastom popularnosti sekvenciranja mikrobioma otkrivene su i promjene u mikrobioti pacijenata s depresijom. U odnosu na zdrave kontrole kod depresivnih pacijenata pronađene su razlike između tri većih bakterijskih koljena; Bacteroidetes i Proteobacteria su bile najbrojnije, a Firmicutes znatno manje prisutne (Jiang *i sur*, 2015).

Vrste *Alistipes* (Bacteroidetes) su indol-pozitivne i mogu na taj način utjecati na dostupnost triptofana što znači da povećana brojnost *Alistipes* može poremetiti ravnotežu crijevnog serotonergičnog sustava. Spekulira se i povezanost *Alistipes* sa većom frekvencijom abdominalne boli kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*; IBS) i upalom crijeva (Saulnier *i sur*, 2011). Primjećen je pojačan rast koljena Proteobacteria, specifično razreda Gammaproteobacteria koji sadrži potencijalno patogene gram negativne bakterije (uglavnom nađene kao dio normalne crijeвне mikrobiote) kao *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Uslijed povećane propusnosti crijeva u depresiji moguća je translokacija invazivnih gram negativnih vrsta u mezenteričke limfne čvorove i sustavnu cirkulaciju izazivajući imunosni odgovor i već primjećen porast plazmatskog imunoglobulina (Ig)A i/ili IgM na spomenute vrste kod depresivnih pacijenata (Saulnier *i sur*, 2011). Smanjena je ekspresija porodice Ruminococcaceae i Lachnospiraceae unutar koljena Firmicutes, bakterija zaslužnih za razgradnju ugljikohidrata u kratkolančane maske kiseline i ako je ta aktivnost smanjena zbog smanjenog udjela bakterija dolazi do disfunkcije crijeвне barijere (Saulnier *i sur*, 2011).

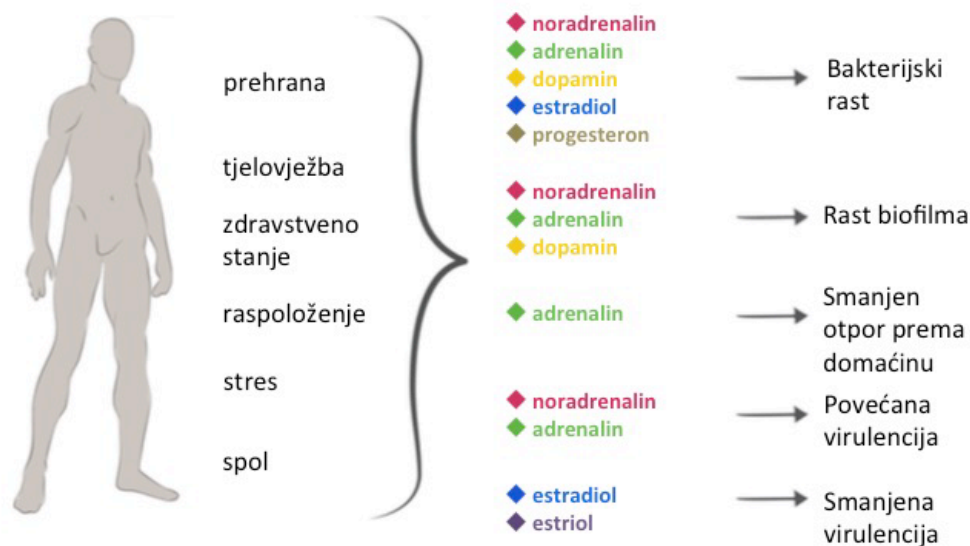
Zanimljivo je i novootvoreno područje mikrobne endokrinologije koje predlaže široki utjecaj mikrobiota na endokrini sustav, ponašanje i imunosne reakcije domaćina kroz lučenje hormona ili prekursora istih (Neuman *i sur*, 2015). Iako je

serotonin jedan od glavnih neurotransmitera u mozgu, 90% serotonina u sisavcima se nalazi upravo u probavnom sustavu. Vjeruje se da se modificiranje ponašanja od strane mikrobiota odvija preko lučenja prekursora neurohormona poput serotonina i dopamina prenošenih lutajućim živcem (lat. *nervus vagus*) koji inervira probavni sustav (Slika 3) (Lyte, 2013).



Slika 3. Učinci crijevne mikrobiote na domaćina kroz hormone. Sive strelice i tekst se odnose na učinke mikrobiote na razinu hormona. Ružičaste strelice i tekst se odnose na utjecaje hormonalnih promjena na domaćina kao što je ponašanje. Preuzeto i prilagođeno iz Neuman *i sur.* (2015).

Neki eksperimenti čak pokazuju slabljenje LPS-induciranih depresivnih simptoma kod miševa nakon subdijafragmalne vagotomije odnosno presijecanjem lutajućeg živca (Young *i sur.*, 2014). Utjecaj domaćina na mikrobiotu je jednako važan i različiti čimbenici utječu na lučenje hormona koji izazivaju brojne promjene u samoj mikrobioti (Slika 4). Naime otkriveni su hormonski receptori u mikroorganizmima i pretpostavlja se da služe interstaničnoj komunikaciji (Lyte, 1993).



Slika 4. Utjecaj domaćina na mikrobiotu. Prehrana, tjeļovjeŹba, raspoloŹenje, stres i spol vode do promjena u razinama hormona koje posljedično vode do brojnih promjena u mikrobiotu. Preuzeto i prilagođeno iz Neuman *i sur.* (2015).

5. Upala i ostale psihičke bolesti

U bipolarnom poremećaju također je zapaŹen proces upale kroz serumske citokine TNF- α , IL-6 i IL-8 koji su povišeni tijekom maničnih i depresivnih faza, a IL-2, IL-4 i IL-6 su povišeni tijekom manije (Najjar *i sur.*, 2013) i pronađeno je da je plazmatski BDNF smanjen tijekom maničnih faza (Maes *i sur.*, 2009).

Nalazi kod shizofreničnih pacijenata su kontradiktorni; neka istraŹivanja su pronašla i smanjenje i povećanje serumskih upalnih citokina. Jedna meta-analiza citokina pronašla je povišene biljege koji upućuju na veću proizvodnju upalnih citokina, ali nije uzela u obzir korištenje antipsihotika za koje se smatra da pojaćavaju produkciju upalnih citokina. Novija meta-analiza uzima u obzir korištenje antipsihotika i nalazi da su TNF- α , IFN- γ , IL-12 i sIL-2R konzistentno povišeni u kroničnoj shizofreniji (Najjar *i sur.*, 2013).

Opsesivno kompulzivni poremećaj (engl. *obsessive compulsive disorder*; OCD) - rezultati serumskih i CSF citokina i LPS-stimuliranih mononuklearnih stanica periferne krvi su nekonzistentni. Postoji korelacija između OCD i funkcionalnom polimorfizmu promotorske regije TNF- α gena iako druga istraŹivanja nisu to potvrdila, dakle rezultati su nejasni i nedostatni za donošenje zaključaka (Najjar *i sur.*, 2013).

Inflamasomi su citoplazmatski proteinski kompleksi koji aktiviraju pro-upalne kaspaze 1 i 5 koje kataliziraju nastanak IL-1 β , IL-18 i IL-33 iz prekursora. Pretjerani izražaj IL-1 β i IL-18 u mikrogliji, astrocitima i neuronima inicira upalni proces u mozgu pacijenata s Alzheimerom i kolokalizirana je s naslagama beta amiloida (A β) i tau proteina. Pronađeno je da A β u međureakciji sa neuronskim membranama aktivira inflamosome i produkciju citokina (Singhal *i sur*, 2014).

6. Klasična i buduća terapija

Klasično liječenje depresije sastoji se od primjene SSRI i SNRI gdje možda trećina pacijenata dosegne punu remisiju i ako u prvotnom liječenju antidepresivima nije postignut određen učinak uglavnom se dodaje drugi antidepresiv ili antipsihotik (Gold *i sur*, 2015). Potvrđen je i učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*; NSAID) čije je korištenje, uz klasične antidepresive, smanjilo stupanj remisije kod depresivnih pacijenata (Najjar *i sur*, 2013).

Iako trenutačne imunoterapije su često učinkovite kod liječenja autoimunih encefalitisa gdje je upala akutna i intenzivna, njihova učinkovitost u kroničnoj ali blažoj upali kod psihijatrijskih poremećaja je ograničena. Potrebno bi bilo usmjeriti se na terapije koje smanjuju oštećenja prouzročena oksidacijskim stresom i ciljano utječu na upalne procese, za razliku od gore navedenih neselektivnih imunoterapija (Najjar *i sur*, 2013).

PUFA su jako osjetljive na oksidacijski stres i proces peroksidacije, a poznato je da u depresiji dolazi do izražajnijeg oštećenja oksidacijom (Maes *i sur*, 2011a). Kao element terapije može se koristiti nadomještanje oštećenih PUFA kroz dodatke prehrani. Ulje račića krila (engl. *krill oil*; KO) je održivi izvor omega-3 nezasićenih masnih kiselina (n-3 PUFA) čije je pojačano uzimanje povezano s poboljšanjem funkcija mozga kod Alzheimerove bolesti, depresije i shizofrenije. Pokazano je i protuupalno djelovanje KO i modifikacija imunosnog odgovora koja može imati pozitivan utjecaj na smanjenje simptoma depresije uzrokovane upalnim procesima u organizmu (Burri i Johnsen, 2015).

7. Zaključak

Upala sigurno ima jednu od glavnih uloga u depresiji, ali nikad jedinstvenu uzevši u obzir da postoji mnogo fizioloških podtipova depresije i heterogenost bolesti u njoj pojavnosti i zahvaćenim dijelovima populacije. Upala može pridonijeti već nastaloj depresiji, može biti i pokretač kaskade fizioloških odgovora koji će na kraju dovesti do bolesti, a današnje mišljenje nekih autora je da stalna upala slabe jakosti čini okosnicu patogeneze depresije. Potrebna su cjelovita istraživanja većih populacija bolesnika kako bi se odredili univerzalni biljezi depresije i/ili njenih podtipova koji bi omogućili ciljana istraživanja i predstavljanje rezultata koji često znaju biti kontradiktorni. Kroz bolju biološku definiciju same depresije dolazi do konkretnijih istraživanja uzroka bolesti i razvoja ciljane terapije.

Važno je napomenuti kako nova istraživanja u području psihičkih bolesti u jednom trenutku moraju dovesti do promjene u metodama dijagnostike, olakšavajući ju i ubrzavajući unatoč tromosti zapadne medicinske zajednice u prihvatanju novih saznanja. Krajnje je vrijeme da se prihvati činjenica kako klasična terapija antidepresivima i antipsihoticima često ne dovodi do ozdravljenja već samo donekle uspijeva ublažiti simptome bolesti djelujući daleko od uzroka. Kroz povezanost upale i depresije sigurno je moguće u određenim slučajevima pronaći uzrok (npr. izvorište upale) i tretirati uzrok a ne posljedice. Uklanjanje uzroka, a ne posljedice trebao bi biti glavni cilj medicine, ali kao svakodnevni svjedoci često manjkavog pristupa pacijentima možemo primjetiti kako se taj stav još nije usadio u praktični dio liječenja većine bolesti.

8. Literatura

- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen T V., Karaman S, Detmar M, *i sur* (2015). A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* **212**: 991–999.
- Biesmans S, Meert TF, Bouwknecht J a., Acton PD, Davoodi N, Haes P De, *i sur* (2013). Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Mediators Inflamm* **2013**: .
- Burri L, Johnsen L (2015). Krill Products: An Overview of Animal Studies. *Nutrients* **7**: 3300–3321.
- Cai S, Huang S, Hao W (2015). New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci Bull* **31**: 61–74.
- Cheng Y, Jope RS, Beurel E (2015). A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neurosci* **16**: 1–8.
- Däubener W, Spors B, Hucke C, Adam R, Stins M, Kim KS, *i sur* (2001). Restriction of *Toxoplasma gondii* growth in human brain microvascular endothelial cells by activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Infect Immun* **69**: 6527–31.
- Gold PW (2014). The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry* **20**: 32–47.
- Gold PW, Machado-Vieira R, Pavlatou MG (2015). Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plast* **2015**: 1–11.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, *i sur* (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- Lyte M (1993). The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol* **137**: 343–5.
- Lyte M (2013). Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* **9**: e1003726.
- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M (2011a). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* **35**: 676–692.

- Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M (2011b). Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* **35**: 769–783.
- Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, *i sur* (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* **24**: 27–53.
- Mathers Colin, Doris Ma Fat JTB (2008). The Global Burden of Disease: 2004 update. *Update* **2010**: 146.
- Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O (2013). Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* **10**: 1–24.
- Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O (2015). Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 1–13doi:10.1093/femsre/fuu010.
- Ninan PT, Poole RM, Stiles GL (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* **358**: 2181; author reply 2181–2182.
- Owe J, Punt J, Stranford S (Susan Winslow: 2013). *Kuby Immunology*. doi:10.1084/jem.20091739.Image.
- Patel A (2013). Review: The role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub* **25**: 216–223.
- Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, *i sur* (2011). Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **141**: 1782–91.
- Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT (2014). Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci* **8**: 1–13.
- You Z, Luo C, Zhang W, Chen Y, He J, Zhao Q, *i sur* (2011). Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behav Brain Res* **225**: 135–141.
- Young JJ, Bruno D, Pomara N (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* **169C**: 15–20.

9. Sažetak

Klinička depresija, jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja i vodeći uzrok invalidnosti u svijetu, manifestira se kroz loše raspoloženje, anhedoniju, umor, manjak apetita i libida utječući na osnovne biološke procese drastično smanjujući kvalitetu života oboljelih. Prepoznata manjkavost objašnjenja najpopularnije serotonergične disfunkcije i pretjeranog lučenja kortizola potakla je širenje područja istraživanja etiologije depresije. Novija poveznica između upale i depresije pokazuje potencijal u rješavanju dijela dosad nerazriješene patofiziologije depresije. Poznato je da izazivanjem upale kod laboratorijskih životinja one počinju pokazivati takozvano depresivno ponašanje, te da tretman $\text{INF-}\alpha$ kod pacijenata oboljelih od hepatitisa C izaziva jake simptome depresije. Komplicirani međudodnosi citokina, neurotransmitera, stresnog odgovora i ostalih čimbenika uključenih u upalni proces dovode do zaključka da upala ima veliku ulogu u depresiji unatoč ponekad kontradiktornim rezultatima. Kod pacijenata s akutnom i kroničnom depresijom redovito su pronađene više razine upalnih citokina (IL-1 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$) u serumu i cerebrospinalnoj tekućini. Povezanost upale i depresije može se preslikati i na ostale psihijatrijske bolesti poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja i Alzheimerove bolesti. Time saznanja iz područja imunologije se mogu koristiti i u razvoju novih terapijskih pristupa oboljelima od depresije.

10. Summary

Major depressive disorder, one of the most common psychiatric disorders and leading cause of disability worldwide, presents itself through low mood, anhedonia, fatigue, loss of appetite and libido affecting fundamental biological processes and drastically lowering patients' quality of life. Recognized shortcomings of popular serotonergic dysfunction and over secretion of cortisol in explaining depression encouraged research into the unknown processes of depression etiology. Newer connections between inflammation and depression show great potential in presenting the missing puzzle pieces of, to this day, unsolved pathophysiology of depression. Inducing inflammation in laboratory animals leads to manifestation of sickness behavior and $\text{INF-}\alpha$ treatments used in human patients with hepatitis C leads to patients exhibiting major symptoms of depression. Complicated interplay of

cytokines, neurotransmitters, stress response and other factors included in inflammation impose a conclusion of inflammation having a great role in depression in spite of sometimes contradictory results. In patients with acute and chronic depression increased levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) are regularly found in blood serum and cerebrospinal fluid. The connection between inflammation and depression can be translated to other psychiatric diseases such as schizophrenia, bipolar disorder and Alzheimer's disease. Therefore, the insights from immunology can be used in developing new therapeutic approaches in treating depression.